

4-Brom-koprostanon.

510 mg Koprostanon⁷⁾ (Schmp. 60—61⁰) wurden in 40 ccm Eisessig gelöst, mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 1.4 ccm einer 1.05 Mol. enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Lösung war nach 15 Min. entfärbt, am nächsten Tage hatten sich Krystalle in Form von gedrungenen Prismen ausgebildet. Durch Umlösen aus Eisessig wurde das 4-Brom-koprostanon vom Schmp. 110—111⁰ (unkorr.) erhalten. Ausbeute: 250 mg.

4.990 mg Sbst.: 12.705 mg CO₂, 4.300 mg H₂O. — 4.352 mg Sbst.: 1.785 mg AgBr.
 C₂₇H₄₅OBr. Ber. C 69.64, H 9.75, Br 17.17.
 Gef. „ 69.44, „ 9.64, „ 17.45.

250 mg 4-Brom-koprostanon (Schmp. 110—111⁰) wurden in 7 ccm wasser-freiem Pyridin gelöst und 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und mit Äther extrahiert. Aus den äther-löslichen Neutral-anteilen krystallisierte ein bei 76—77⁰ schmelzender Stoff, der nach wiederholtem Umlösen aus Aceton den Schmp. 79—80⁰ (unkorr.) zeigte und sich als identisch mit Cholestenon erwies. $[\alpha]_D^{20} = +88.6^{\circ}$.

411. Adolf Butenandt und Gerhard Fleischer: Notiz über die katalytische Hydrierung des Progesterons.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Die Konstitution des Corpus-luteum-Hormons Progesteron ist durch seine Darstellung aus Pregnandiold¹⁾ und aus Stigmasterin²⁾ eindeutig im Sinne der Formel I geklärt. Es wurde aber bereits vor etwa Jahresfrist darauf hingewiesen³⁾, daß ein von Slotta, Ruschig und Blanke⁴⁾ erhobener Befund, auf dem sie seinerzeit einen Konstitutionsbeweis für das Progesteron gründeten, mit der Formel I nicht in Übereinstimmung steht. Die Autoren bereiteten durch katalytische Hydrierung des Progesterons (I) einerseits und des von uns⁵⁾ aus Stigmasterin dargestellten Pregnenolons (III) andererseits ein „Gemisch von mehreren Diolen“ (II), auf dessen Trennung sie verzichteten, da sich durch gelinde Oxydation aus jedem der Gemische „ein einheitliches Oxydationsprodukt, ein Diketon vom Schmp. 188⁰, gewinnen ließ. Diese beiden Oxydationsprodukte erwiesen sich in jeder Beziehung, besonders aber dadurch, daß sie keine Schmelzpunkts-Depression zeigten, als vollkommen identisch. Ihre Identität wurde durch die Untersuchung der krystall-optischen Eigenschaften (von A. Neuhaus) vollkommen bestätigt“⁶⁾.

⁷⁾ H. Grasshof, Ztschr. physiol. Chem. **228**, 250 [1934]; Ruzicka, Brünnger, Eichenberger u. Meyer, Helv. chim. Acta **17**, 1407 [1934].

¹⁾ Butenandt u. J. Schmidt, B. **67**, 1901 [1934].

²⁾ Butenandt, Westphal u. Cobler, B. **67**, 1611, 1903, 2085 [1934]; E. Fernholz, B. **67**, 1855, 2027 [1934].

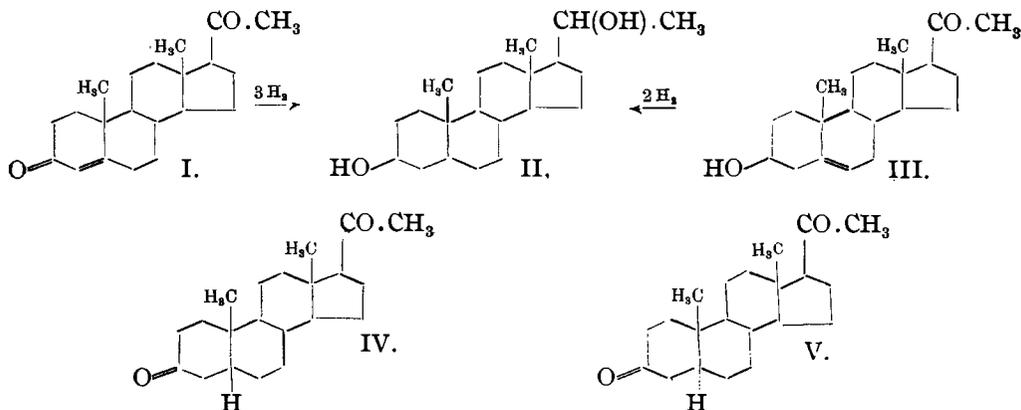
³⁾ Butenandt u. Westphal, B. **67**, 2086 [1934].

⁴⁾ B. **67**, 1947 [1934].

⁵⁾ Butenandt, Westphal u. Cobler, B. **67**, 1611 [1934].

⁶⁾ Zitiert nach B. **67**, 1950 [1934].

Nun sind aber bei der Absättigung der Doppelbindung im Progesteron (I) nur zwei schon bekannte isomere Diketone zu erwarten, das Pregnandion⁷⁾ (IV) und das *allo*-Pregnandion⁸⁾ (V); sie schmelzen bei 123° bzw. 200.5° (unkorr.). Bei der Hydrierung des Pregnenolons (III) mit anschließender Oxydation sollte in erster Linie *allo*-Pregnandion (V) entstehen. Nach diesen Überlegungen schien es uns wünschenswert zu prüfen, was in dem von Slotta und Mitarbeitern⁴⁾ bereiteten Stoff vom Schmp. 188° vorliegt, um auch die letzte Unstimmigkeit in der chemischen Bearbeitung des Corpus-luteum-Hormons zu klären.



Wir haben sowohl Progesteron (I) als auch Pregnenolon (III) (letzteres als Acetat) der katalytischen Hydrierung unterworfen und zwar — soweit es uns möglich war — unter den vom Breslauer Arbeitskreis bevorzugten Bedingungen, in Eisessig-Lösung unter Verwendung von Platin-Katalysatoren; zur Hydrierung des Progesterons verwandten wir Platinoxid, das nach der von Slotta und Blanke⁹⁾ angegebenen Methodik dargestellt wurde. Zur Hydrierung von Pregnenolon haben wir Platin-Mohr benutzt. Die Resultate entsprachen in beiden Fällen unseren Erwartungen: Progesteron geht unter Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff, Pregnenolon unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff in ein Gemisch von Diolen über. Dieser Befund ist in völliger Übereinstimmung mit den Angaben von Slotta⁴⁾. Nach der vorsichtigen Oxydation der Diol-Gemische mit Chromsäure verhielten sich hingegen beide Stoffgemische verschieden:

1) Die aus Progesteron anfallende Substanz ließ bereits durch ihren unscharfen Schmp. von 148—183° auf das Vorliegen eines Diketon-Gemisches schließen; durch häufiges Umlösen aus wechselnden Lösungsmitteln konnte aus dem Gemisch ein Stoff vom konstanten Schmp. 200.5° (unkorr.) isoliert werden, der sich als identisch mit *allo*-Pregnandion⁸⁾ (V) erwies und durch Umsetzung mit Semicarbazid-Acetat ein Monosemicarbazon vom Zers.-Pkt. 245° (unkorr.) lieferte. Aus den Mutterlaugen des *allo*-Pregnandions ließ sich durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum

7) B. **63**, 659 [1930], **64**, 2529 [1931].

8) Ztschr. physiol. Chem. **227**, 84 [1934].

9) Journ. prakt. Chem. [2] **143**, 10 [1935].

und durch Umlösen aus verd. Alkohol Pregnandion⁷⁾ (IV) vom Schmp. 123⁰ (unkorr.) gewinnen. Unter den gewählten Versuchs-Bedingungen sind *allo*-Pregnandion und Pregnandion etwa im Verhältnis 2.5:1 entstanden.

2) Das aus Pregnenolon anfallende gesättigte Diketon zeigt bereits als Roh-krystallisat einen Schmp. von 193—197⁰; durch Umkrystallisieren aus Alkohol und Aceton: wurde reines *allo*-Pregnandion (V) vom Schmp. 200.5⁰ (unkorr.) erhalten. Die Entstehung von Pregnandion oder eines anderen Stoffes war nicht nachzuweisen.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, haben sich Progesteron und Pregnenolon bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung so verhalten, wie man es nach ihrer feststehenden Konstitutionsformel erwarten muß. Anhaltspunkte dafür, daß unter den angegebenen Bedingungen ein neues Diketon vom Schmp. 188⁰ auftritt, haben wir — im Gegensatz zu Slotta, Ruschig und Blanke — nicht gefunden¹⁰⁾.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche.

Hydrierung von Progesteron.

Es wurden 2 Ansätze gemacht: 1) 100 mg Progesteron in 70 ccm Eisessig und 152 mg Platinoxid-Katalysator⁹⁾; 2) 200 mg Progesteron in 110 ccm Eisessig und 295 mg Platinoxid-Katalysator. Die Wasserstoff-Aufnahme entsprach in beiden Fällen 3 Mol. und war in 50 Min. beendet. Beide Reaktions-Lösungen wurden getrennt aufgearbeitet; der Eisessig wurde abgedampft und das bei der Hydrierung entstandene Gemisch von Diolen mit der 3 Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge CrO₃ in Eisessig bei 15—20⁰ oxydiert. Das Oxydationsprodukt wurde mit Wasser gefällt und die abfiltrierte Lösung ausgeäthert¹¹⁾. Im Ansatz 1) betrug das Gewicht des gefällten Rohproduktes 78 mg, im Ansatz 2) 155 mg, Schmp. 148—183⁰. Durch häufiges Umlösen aus Aceton, Petroläther, Aceton-Petroläther, Alkohol und Alkohol-Wasser wurde ein Stoff vom Schmp. 200.5⁰ erhalten, der durch Misch-Schmelzpunkt und Analyse als *allo*-Pregnandion erkannt wurde. Ausbeute bei 1) 37 mg, bei 2) 110 mg an reinem *allo*-Pregnandion.

1) 3.770 mg Sbst.: 10.992 mg CO₂, 3.430 mg H₂O. — 2) 3.101 mg Sbst.: 9.057 mg CO₂, 2.862 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₂. Ber. C 79.68, H 10.20.
Gef. „ 79.52, 79.65, „ 10.18, 10.33.

† ¹⁰⁾ Es sei noch darauf hingewiesen, daß unter der Einwirkung von Alkali in der Progesteron-Gruppe eine Isomerisierung am C¹⁷ erfolgen kann, solange am C²⁰ eine Carbonylgruppe steht (Butenandt u. Mamoli, B. 68, 1847 [1935]). Naturgemäß haben wir zunächst auch daran gedacht, daß in dem Diketon 188⁰ von Slotta ein entsprechendes Isomeres vorliegen könne; unter den Bedingungen der Hydrierung und Oxydation ist jedoch die Entstehung der schwer zugänglichen C¹⁷-Isomeren nach unseren Erfahrungen als ausgeschlossen zu bezeichnen. Außerdem ist das am C¹⁷ isomere *allo*-Pregnandion von uns dargestellt: „Iso-*allo*-pregnandion“ (a. a. O.) schmilzt bei 134—135⁰. Eine Stereoisomerie am C¹⁷ kann daher zur Erklärung der Slottaschen Befunde nicht herangezogen werden.

¹¹⁾ In der ätherischen Lösung fand sich neben restlichem *allo*-Pregnandion eine geringe Menge (≈ 10 mg) eines Stoffes, der bei 220—222⁰ schmolz, aber nicht weiter untersucht wurde. Wahrscheinlich handelt es sich um ein nicht vollständig zum Diketon oxydiertes Hydrierungsprodukt.

Durch 1-stdg. Kochen von *allo*-Pregnandion mit der $2\frac{1}{8}$ -fachen Menge Semicarbazid-Acetat wurde ein Monosemicarbazon erhalten vom Roh-schmelzpunkt 238° , das nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 245° (unt. Zers.) zeigte.

3.258 mg Sbst.: 0.305 ccm N (22° , 762 mm).

$C_{22}H_{35}O_2N_3$. Ber. N 11.25. Gef. N 10.86.

Die Mutterlaugen vom *allo*-Pregnandion wurden im Hochvakuum fraktioniert; die bei 75° übergehenden Anteile wurden aus verd. Alkohol bis zum konstanten Schmp. 123° umkrystallisiert. Eine Misch-Schmelzprobe mit Pregnandion zeigte keine Depression. Ausbeute: insgesamt etwa 43 mg aus beiden Ansätzen.

Hydrierung von Pregnenol-(3)-on-(20) (III).

150 mg Pregnenol-(3)-on-(20)-acetat^{b)} wurden mit 316 mg Platin-Mohr in 120 ccm Eisessig hydriert. Die aufgenommene Wasserstoff-Menge entsprach 2 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde durch 1-stdg. Kochen mit 40 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge verseift. Das mit Wasser gefällte und in Äther aufgenommene Verseifungsprodukt wurde in Eisessig-Lösung übergeführt und mit CrO_3 ($4\frac{1}{2}$ Atome O) bei $15-20^{\circ}$ oxydiert. Ausbeute 90 mg, Schmp. $193-197^{\circ}$. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Aceton stieg der Schmelzpunkt auf 200.5° , und die Mischprobe mit *allo*-Pregnandion ergab keine Depression. In den Mutterlaugen konnte kein Pregnandion nachgewiesen werden.

412. Adolf Butenandt, Kurt Tscherning und Günter Hanisch: Über einige neue Vertreter der Androsteron-Gruppe.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 19. Oktober 1935.)

Die seit einiger Zeit von uns durchgeführte systematische chemische Abwandlung des männlichen Prägnanzstoffes Dehydro-androsteron (I) hat einen dreifachen Sinn: 1) Es interessiert uns die Frage nach dem Grade der Spezifität der männlichen Keimdrüsen-Hormon-Wirkung, nachdem diese als Kennzeichen einer Stoffgruppe („Androsteron-Gruppe“) erkannt wurde. 2) In den natürlichen Ausgangsmaterialien für die männlichen Prägnanzstoffe (Harn, Hoden) findet sich eine größere Zahl von Vertretern der Androsteron-Gruppe mit mehr oder minder ausgeprägter physiologischer Aktivität; einige dieser (z. T. seit längerer Zeit isolierten) Substanzen bedürfen noch der Ermittlung ihrer Konstitution, was oft wegen der Kostbarkeit der Naturstoffe leichter auf indirektem („synthetischem“) Wege gelingt; die Identifizierung des Testosterons mit dem aus Dehydro-androsteron bereiteten Δ^4 -Androstenol-(17)-on-(3)¹⁾ war ein besonderer Erfolg dieser Arbeitsweise! 3). Dehydro-androsteron kann als Muttersubstanz der Androsteron- und der Oestron-Gruppe aufgefaßt werden²⁾; seine Abwand-

¹⁾ Butenandt u. Hanisch, B. **68**, 1859 [1935], Ztschr. physiol. Chem. (im Druck); Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 1264 [1935].

²⁾ Butenandt, Mitteil. d. Univ.-Bund., Göttingen **15**, Heft 2 [1934]; Dtsch. med. Wchschr. **1935**, 781.